



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-118549013-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-118549013-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DR LAZAR Y Cía. S.A.Q e I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VESPARAX y VESPARAX AP / QUETIAPINA Hemifumarato, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / QUETIAPINA 25mg, 100mg, 200mg y 300mg; y COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA/ QUETIAPINA 50mg, 200mg, 300mg y 400mg; aprobada por Certificado N° 51.961.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma DR LAZAR Y Cía. S.A.Q e I propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VESPARAX y VESPARAX AP / QUETIAPINA Hemifumarato, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / QUETIAPINA 25 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg; y COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / QUETIAPINA 50 mg, 200 mg, 300 mg y 400 mg; los nuevos proyectos de prospectos obrantes en los documentos IF-2023-25740851-APN-DERM#ANMAT e IF-2023-25740278-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.961, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-118549013-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

PROYECTO DE PROSPECTO

VESPARAX® AP

QUETIAPINA

Comprimidos Recubiertos

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta bajo receta archivada - Psico IV

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de 300 mg contiene:



Quetiapina hemifumarato	345,40	mg
Fosfato dibásico de calcio	180,00	mg
Povidona	30,00	mg
Celulosa microcristalina	75,00	mg
Almidón glicolato de sodio	36,00	mg
Lactosa	73,10	mg
Estearato de magnesio	10,50	mg
HPMC Lay AQ	15,00	mg

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada Vesparax® AP 50 mg contiene:

Quetiapina hemifumarato	57,57	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K4M	100,00	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E5	50,00	mg
Povidona	8,43	mg
Citrato de sodio	20,00	mg
Lactosa monohidrato	259,00	mg
Estearato de magnesio	5,00	mg
HPMC Lay AQ	15,00	mg
Oxido de hierro rojo	0,10	mg
Oxido de hierro amarillo	0,08	mg

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada Vesparax® AP 200 mg contiene:

	x comprimido	
Quetiapina hemifumarato	230,27	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K4M	124,00	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E5	62,00	mg
Povidona	10,46	mg
Citrato de sodio	24,80	mg
Lactosa monohidrato	162,27	mg
Estearato de magnesio	6,20	mg
HPMC Lay AQ	15,00	mg
Oxido de hierro amarillo	0,10	mg

 DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	 ELENA RUT ZIFFER APODERADA
--	---

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada Vesparax® AP 300 mg contiene:

Quetiapina hemifumarato	345,40	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K4M	166,00	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E5	83,00	mg
Povidona	14,00	mg
Citrato de sodio	33,20	mg
Lactosa monohidrato	180,10	mg
Estearato de magnesio	8,30	mg
HPMC Lay AQ	20,00	mg
Oxido de hierro amarillo	0,04	mg

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada Vesparax® AP 400 mg contiene:

Quetiapina hemifumarato	460,54	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K4M	178,00	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E5	89,00	mg
Povidona	15,01	mg
Citrato de sodio	35,60	mg
Lactosa monohidrato	102,95	mg
Estearato de magnesio	8,90	mg
HPMC Lay AQ	20,00	mg

ADVERTENCIA:

AUMENTA LA MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON PSICOSIS ASOCIADA A DEMENCIA.

Los pacientes ancianos con psicosis asociada a demencia tratados con drogas antipsicóticas presentan un mayor riesgo de muerte. Aunque las causas de muerte son variadas, la mayoría son de naturaleza cardiovascular (por ej.: falla cardíaca, muerte súbita) o infecciones (por ej.: neumonía). VESPARAX no está indicado en el tratamiento de psicosis asociada a demencia.

SUICIDIO Y DROGAS ANTIDEPRESIVAS:


En estudios de corta duración, en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor y otros desórdenes psiquiátricos, los antidepresivos incrementan el riesgo, comparados con placebo, de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Es necesario evaluar el costo beneficio al prescribir VESPARAX o cualquier otro antidepresivo a este tipo de pacientes.

Estudios de corto plazo realizados en adultos mayores a 24 años no muestran un incremento en el riesgo de suicidio con antidepresivos y en pacientes mayores de 65 años se observa una disminución del riesgo del mismo.

La depresión y otros desórdenes psiquiátricos están asociados al incremento de riesgo de suicidio. Los pacientes de todas las edades que inician la terapia con antidepresivos deberían ser apropiadamente controlados a los fines de detectar deterioro clínico, ideas suicidas o cambios inusuales en el comportamiento.

Los familiares o personas a cargo deben ser advertidos de la necesidad de comunicar al médico en el caso de observar lo antes mencionado. Vesparax no está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos.

CARDIOMIOPATÍA Y MIOCARDITIS



DANIELA A. CASAS
 FARMACÉUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
 APODERADA

Se han reportado cardiomiopatía y miocarditis durante los ensayos clínicos y en la experiencia de comercialización. En pacientes con sospecha de cardiomiopatía y miocarditis debería considerarse la discontinuación de Quetiapina.

Acción Terapéutica:

Antipsicótico.

Indicaciones:

Manía bipolar: La Quetiapina está indicada para el tratamiento a corto plazo de episodios agudos de manía asociados en el desorden bipolar I, tanto como monoterapia o como terapia conjunta con litio o divalproex.

Esquizofrenia.

Características farmacológicas**Mecanismo de acción:**


La Quetiapina es un antipsicótico atípico que interactúa con una gran variedad de receptores de neurotransmisores. La Quetiapina muestra una mayor afinidad con los receptores cerebrales de serotonina (5HT₂) que con los receptores cerebrales de dopamina D₁ y D₂. La Quetiapina también muestra una gran afinidad por los receptores histamínicos y adrenérgicos α_1 , con una menor afinidad por los receptores adrenérgicos α_2 , y ninguna afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos o los receptores de benzodiazepinas. La Quetiapina es activa en las pruebas de actividad antipsicótica, por ejemplo, la prueba de evitación condicionada. También revierte la acción de los agonistas de la dopamina, medida por parámetros tanto conductuales como electrofisiológicos, y eleva las concentraciones de metabolitos de la dopamina, lo cual es un indicador neuroquímico de bloqueo a nivel de receptores dopaminérgicos D₂.

En los estudios con animales de experimentación, la Quetiapina no se comporta como los antipsicóticos estándar y muestra un perfil atípico:

- Luego de la administración prolongada, no produce sensibilización del receptor dopaminérgico D₂.
- Produce sólo una ligera catalepsia cuando se administran dosis eficaces de dopamina para bloquear los receptores D₂.
- Produce reducción selectiva de la activación de las neuronas mesolímbicas dopaminérgicas A₁₀ y no de las nigroestriadas A₉ luego de la administración prolongada.
- Luego de la administración, tanto breve como prolongada, muestra mínimo riesgo distónico en monos *Cebus* sensibilizados con haloperidol o nunca expuestos a fármacos.

Los resultados de estas pruebas permiten predecir que la Quetiapina posee riesgo mínimo de SEP (síndrome extrapiramidal); también se ha sugerido que los antipsicóticos con bajo riesgo de SEP pueden asimismo poseer bajo riesgo de producir discinesia tardía.

Los resultados de tres estudios clínicos controlados de pacientes con placebo, incluyendo un estudio de pacientes tratados con dosis de Quetiapina entre 75 y 750 mg al día, no identificaron ninguna diferencia entre los pacientes de los dos grupos en cuanto a la incidencia del síndrome extrapiramidal o al consumo concomitante de anticolinérgicos.



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

La Quetiapina no produce aumentos sostenidos de prolactina. Al finalizar un estudio clínico en el que se administraron dosis fijas múltiples, no hubo diferencias en los niveles de prolactina entre los pacientes tratados con Quetiapina, dentro de los límites de dosis recomendados, y los pacientes tratados con placebo.

En estudios clínicos se ha demostrado que la Quetiapina es eficaz en el tratamiento de los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia. En un estudio comparativo con clorpromacina y dos estudios comparativos con haloperidol se demostró que la Quetiapina a corto plazo es tan eficaz como la clorpromacina y el haloperidol.

Propiedades farmacocinéticas:

El fumarato de Quetiapina alcanza las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 6 horas después de la administración del comprimido de liberación prolongada, administrado una vez al día en estado de equilibrio tiene una biodisponibilidad comparable a una dosis diaria total equivalente de comprimidos de liberación inmediata dividida, dos veces al día. Se ha observado que una comida rica en grasas (aproximadamente 800 a 1000 calorías) produce aumentos significativos en la Cmax y el ABC de los comprimidos de liberación prolongada del 44% al 52% y del 20% al 22% respectivamente, para los comprimidos de liberación prolongada de 50 mg y 300 mg. En comparación, una comida liviana (aproximadamente 300 calorías) no tuvo efecto significativo en la Cmax o el ABC de la Quetiapina. Se recomienda que VESPARAX® y VESPARAX® AP sean ingeridos sin alimentos o una comida liviana.

Los principales metabolitos en el plasma humano no tienen una actividad farmacológica importante.

La vida media de eliminación de la Quetiapina es de aproximadamente 7 horas. La Quetiapina se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 83%.

Estudios clínicos han demostrado que la Quetiapina es eficaz cuando se suministra dos veces al día. Posteriormente esto fue apoyado por datos de una tomografía de emisión de positrones que identificó que la ocupación de receptores 5HT₂ y D₂ se mantienen hasta 12 horas después de administrar Quetiapina.

La farmacocinética de la Quetiapina es lineal y no difiere entre hombres y mujeres.

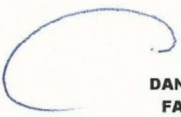
La depuración media de Quetiapina en personas de edad avanzada es aproximadamente un 30% a 50% menor que la registrada en adultos de 18 a 65 años.

La depuración plasmática media de la Quetiapina disminuyó en aproximadamente un 25% en sujetos con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/minuto/1.73 m²). Como la Quetiapina es metabolizada ampliamente por el hígado, cabe esperar niveles plasmáticos más elevados en la población con daño hepático y estos pacientes pueden requerir ajustes en la dosificación (ver Posología y forma de administración).


La Quetiapina se metaboliza ampliamente, ya que después de la administración de Quetiapina marcada radioactivamente, el compuesto original representa menos del 5% de las sustancias relacionadas con el medicamento detectadas en la orina y las heces. Alrededor del 73% de la radioactividad se excreta en la orina y el 21% en las heces.

Las investigaciones in vitro establecieron que la CYP3A4 es la principal enzima del citocromo P450 que interviene en el metabolismo de la Quetiapina.

Se determinó que la Quetiapina y varios de sus metabolitos son inhibidores débiles de las actividades de las enzimas 1A₂, 2C₉, 2C₁₉, 2D₆ y 3A₄ del citocromo P450 humano, pero únicamente con concentraciones por lo menos de 10 a 50 veces superiores a las alcanzadas con la



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

dosis eficaz de 300 a 450 mg al día en seres humanos. En base a estos resultados in vitro, es poco probable que la administración concomitante de Quetiapina con otros medicamentos produzca una inhibición clínicamente significativa del metabolismo del otro medicamento por las enzimas del citocromo P450.

Información sobre la seguridad preclínica

Estudios de toxicidad aguda:

La *Quetiapina* tiene una baja toxicidad aguda. Los hallazgos en ratones y ratas después de la administración oral (500 mg/kg) o intraperitoneal (100 mg/kg) fueron característicos de un medicamento neuroléptico eficaz y abarcaron: disminución de la actividad motora, ptosis, pérdida del reflejo de enderezamiento, presencia de líquido alrededor de la boca y convulsiones.

Estudios de toxicidad en la administración repetida:

En estudios de dosis múltiples realizados en ratas, perros y monos, la *Quetiapina* produjo los efectos esperados de un medicamento antipsicótico sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, sedación con dosis bajas y temblor o convulsiones y postración con dosis altas).

La hiperprolactinemia, inducida por la actividad antagonista de los receptores D₂ de dopamina de la *Quetiapina* o de sus metabolitos, varió entre especies pero fue más pronunciada en ratas; se observó una variedad de efectos similares a éste en el estudio de 12 meses, tales como hiperplasia mamaria, aumento del peso de la hipófisis, disminución del peso del útero y aceleración del crecimiento de las hembras.

En ratones, ratas y monos, se observaron efectos morfológicos y funcionales reversibles sobre el hígado, compatibles con la inducción de enzimas hepática.

En ratas y monos se observaron hipertrofia de las células foliculares tiroideas y cambios simultáneos de las concentraciones plasmáticas de hormona tiroidea.

La pigmentación de distintos tejidos, en particular la tiroides, no se asoció con efectos morfológicos ni funcionales.

En perros, ocurrieron aumentos transitorios de la frecuencia cardíaca, sin efecto alguno sobre la presión arterial.


Las cataratas triangulares posteriores que se observaron después de 6 meses en perros con la dosis de 100 mg/kg/día fueron compatibles con la inhibición de la biosíntesis del colesterol en el cristalino. No se observaron cataratas en monos *Cynomolgus* tratados con dosis de hasta 225 mg/kg/día, ni en roedores. La supervisión realizada durante los estudios clínicos en el ser humano no reveló opacidades de la córnea relacionadas con el medicamento.

No se observaron signos de reducción de los neutrófilos ni de agranulocitosis en ninguno de los estudios de toxicidad.

Estudios de carcinogénesis:

En el estudio realizado en ratas (dosis de 0, 20, 75 y 250 mg/kg/día), la incidencia de adenocarcinomas mamarios aumentó con todas las dosis en ratas hembras, a raíz de la hiperprolactinemia prolongada.

En ratas (250 mg/kg/día) y ratones (250 y 750 mg/kg/día) machos, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas benignos de las células foliculares tiroideas, compatible con los mecanismos conocidos propios de los roedores y resultantes de un aumento de la depuración hepática de tiroxina.



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Estudios sobre la reproducción:

Si bien en ratas se observaron efectos relacionados con los niveles elevados de prolactina (reducción marginal de la fertilidad de los machos y pseudogestación, prolongación de los periodos de diestro, aumento del intervalo antes del coito y reducción de la tasa de gestación), éstos no se aplican directamente a los seres humanos debido a las diferencias existentes entre las especies en cuanto al control hormonal de la reproducción. La Quetiapina no ejerce efectos teratogénicos.

Estudios de mutagénesis:

Los estudios sobre toxicidad genética realizados con la *Quetiapina* demuestran que no es un medicamento mutagénico ni clastogénico.

Posología y forma de administración:**. Comprimidos recubiertos**

VESPARAX® debe administrarse dos veces por día, con o sin alimentos.

Adultos: la dosis diaria total durante los primeros cuatro días de tratamiento es de 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). A partir del cuarto día, la dosis debe ser graduada a la dosis eficaz común de 300 mg a 450 mg al día. Sin embargo, puede ajustarse en función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente, entre 150 mg y 750 mg al día.

Cambio de otro antipsicótico:

No hay información recolectada en forma sistemática especialmente dirigida al cambio de pacientes con esquizofrenia de un antipsicótico a Quetiapina. Mientras la inmediata suspensión del tratamiento con el antipsicótico puede ser aceptable para algunos pacientes con esquizofrenia una discontinuación gradual puede ser más apropiada en otros. En todos los casos, el período de coincidencia de ambos antipsicóticos debe ser minimizado. Cuando el cambio es desde antipsicóticos de depósito, si es médicamente apropiado, iniciar la terapia con Quetiapina en lugar de la siguiente inyección programada. La necesidad de continuar con la medicación para SEP existente debería ser reevaluada periódicamente.

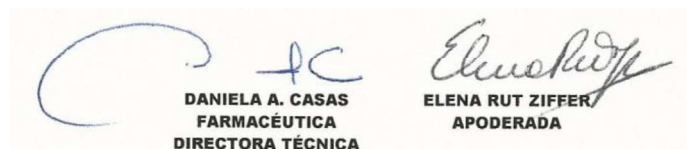
Pacientes de edad avanzada:

Al igual que otros antipsicóticos, VESPARAX® debe usarse con precaución en las personas de edad avanzada, en particular al principio del período de administración. Los pacientes de edad avanzada deben iniciar el tratamiento con VESPARAX® con una dosis de 25 mg al día. Esta dosis debe aumentarse diariamente en incrementos de 25 mg a 50 mg hasta llegar a una dosis terapéutica eficaz, la cual es probable que sea más baja que en pacientes más jóvenes.

. Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

VESPARAX® AP debe administrarse una vez al día, preferentemente por la noche.

La dosis inicial recomendada es de 300 mg/día. Se debe titular la dosis dentro de un rango de 400-800 mg/día, dependiendo de la respuesta y tolerancia de cada paciente.



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Los aumentos de la dosis pueden realizarse en intervalos de 1 día como mínimo y con aumentos de hasta 300 mg/día. La seguridad de las dosis superiores a 800 mg/día no ha sido evaluada en ensayos clínicos.

Los comprimidos de VESPARAX[®] AP deben tragarse enteros, sin partírselos, masticarlos o triturarlos.

Se recomienda tomar VESPARAX[®] AP sin alimentos o con una comida ligera (aproximadamente 300 calorías) (Ver Farmacocinética).

Dosificación en Poblaciones Especiales debe considerarse una menor velocidad de titulación de la dosis y una dosis efectiva menor en pacientes geriátricos y en pacientes que están debilitados o que tienen predisposición a reacciones hipotensivas (ver “Uso en Poblaciones Específicas” y “Farmacocinética”). Cuando esté indicada, la escalación de la dosis debe realizarse con precaución en estos pacientes.

Para aquellos pacientes que requieren menos de 200 mg por dosis de VESPARAX[®] AP durante la titulación inicial, utilizar la formulación de liberación inmediata.

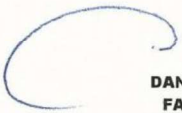
Los pacientes geriátricos deben comenzar con la formulación de liberación inmediata a razón de 25 mg/día, y la dosis puede aumentarse con incrementos de 25-50 mg/día, dependiendo de la respuesta y tolerancia de cada paciente. Cuando se ha alcanzado una dosis efectiva, se puede pasar al paciente a VESPARAX[®] AP con una dosis diaria total equivalente (ver “Pacientes que Cambian de Comprimidos de VESPARAX[®] a comprimidos de VESPARAX[®] AP). Los pacientes con deterioro hepático deben comenzar con VESPARAX[®] de liberación inmediata a razón de 25 mg/día. La dosis puede aumentarse diariamente con incrementos de 25-50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerancia del paciente. Cuando se ha alcanzado una dosis efectiva, se puede pasar al paciente a VESPARAX[®] AP con una dosis diaria total equivalente (ver “Pacientes que Cambian de Comprimidos de VESPARAX[®] a comprimidos de VESPARAX[®] AP).

La eliminación de Quetiapina se vio aumentada en presencia de fenitoína.

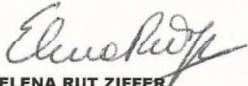
Pueden requerirse dosis de mantenimiento más altas de Quetiapina cuando se coadministra con fenitoína y otros inductores enzimáticos tales como carbamacepina y fenobarbital (ver “Interacciones Medicamentosas”).

Tratamiento de mantenimiento: si bien no hay un cúmulo de evidencia disponible para especificar cuánto tiempo debe permanecer en tratamiento el paciente tratado con VESPARAX[®] AP, un estudio prolongado mostró que el fármaco es efectivo para retardar la aparición de recaídas en pacientes estabilizados con VESPARAX[®] (ver “Pacientes que Cambian de Comprimidos de VESPARAX[®] a comprimidos de VESPARAX[®] AP).en dosis de 400 a 800 mg/día durante 16 semanas. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento, así como la dosis adecuada para tal fin.

Reinicio del Tratamiento en pacientes previamente discontinuados: si bien no existen datos para especificar el reinicio del tratamiento, se recomienda que al comenzar nuevamente la terapia de pacientes que no han tomado VESPARAX[®] AP por mas de una semana, debe seguirse el esquema de dosificación inicial. El reinicio del tratamiento en pacientes que no han tomado VESPARAX[®] AP



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

por menos de una semana, puede no requerir un aumento gradual de la dosis, pudiendo reiniciarse el tratamiento con la dosis de mantenimiento.

Pacientes que Cambian de Comprimidos de VESPARAX® a comprimidos de VESPARAX® AP: los pacientes con esquizofrenia que actualmente están siendo tratados con dosis múltiples de la formulación de liberación inmediata (por ejemplo 2 a 3 veces por día) pueden pasarse a VESPARAX® AP en la dosis total equivalente, tomada una vez por día. Pueden ser necesarios ajustes individuales de la dosificación.

Pacientes que pasan de otros antipsicóticos a comprimidos de VESPARAX® AP: no se han recolectado datos de manera sistemática para especificar el pasaje de pacientes con esquizofrenia de otro antipsicótico a VESPARAX® AP, ni referidos a la administración concomitante de otro antipsicótico. Si bien la discontinuación inmediata del tratamiento antipsicótico previo puede ser aceptable para algunos pacientes con esquizofrenia, una discontinuación gradual puede ser más apropiada para otros. En todos los casos, debe minimizarse el período de administración concomitante de antipsicóticos. Cuando los pacientes con esquizofrenia se pasan de antipsicóticos de depósito a VESPARAX® AP, si fuera apropiado desde el punto de vista médico, iniciar el tratamiento con VESPARAX® AP en lugar de la próxima inyección programada. Se debe evaluar periódicamente la necesidad de continuar con la medicación administrada para el síndrome extrapiramidal.

Contraindicaciones:

VESPARAX® y VESPARAX® AP está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes de este producto.

Advertencias y precauciones especiales de uso


Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia:

Los pacientes añosos con psicosis relacionada a demencia tratados con antipsicóticos atípicos tienen un aumento en el riesgo de muerte comparado con placebo. VESPARAX® no está indicado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia.


VESPARAX® debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidente cerebrovascular o stroke.

Enfermedades cardiovasculares:

VESPARAX® debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares conocidas u otras condiciones que predisponen a la hipotensión. VESPARAX® puede producir hipotensión ortostática, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis; esto es más frecuente en pacientes de edad avanzada que en pacientes más jóvenes. En estudios clínicos, quetiapina no se asoció con prolongación persistente del intervalo QTc. No obstante, al igual que con otros antipsicóticos, se deberá tener precaución al prescribir quetiapina con fármacos de los cuales se sabe que pueden prolongar el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada.



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Se han reportado cardiomiopatía y miocarditis durante los ensayos clínicos y en la experiencia de comercialización. En pacientes con sospecha de cardiomiopatía y miocarditis debería considerarse la discontinuación de Quetiapina.

Crisis epilépticas:

En los estudios clínicos no se encontró diferencia en la incidencia de crisis epilépticas entre Quetiapina y el placebo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos.

Hiperprolactinemia:

Si bien en los estudios clínicos no se ha demostrado elevación de la prolactina con VESPARAX® como así tampoco una asociación entre la administración crónica de este tipo de fármaco y la tumorigénesis en humanos, se ha observado un aumento de los niveles de prolactina en estudios con ratas que se han asociado con un aumento de las neoplasias de la glándula mamaria en dicha especie.

Discinesia tardía:

Al igual que otros antipsicóticos, VESPARAX® y VESPARAX® AP presenta la posibilidad de ocasionar discinesia tardía después de un tratamiento largo. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o de suspender la administración de VESPARAX® y VESPARAX® AP.

Síndrome neuroléptico maligno:

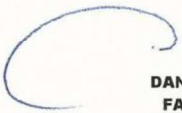
El tratamiento antipsicótico se ha asociado con el síndrome neuroléptico maligno. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK). En tal caso, debe suspenderse la administración de VESPARAX® y VESPARAX® AP y aplicarse el tratamiento médico adecuado.

Cataratas:


Se observó desarrollo de cataratas, en perros, asociado al tratamiento con Quetiapina (ver toxicología animal). Se han observado también cambios en el cristalino de pacientes durante el tratamiento de largo plazo con Quetiapina, sin embargo no se ha establecido la relación causal. Por lo tanto, no pueden excluirse cambios lenticulares y debe examinarse al paciente para detectar la formación de cataratas, antes de iniciar el tratamiento, o poco tiempo después, y, luego cada 6 meses durante el tratamiento crónico.

Alteraciones bioquímicas:

Durante el tratamiento con VESPARAX®, se observaron aumentos en el colesterol medio y en los triglicéridos del 4% y 15%, respectivamente. Tanto en ensayos clínicos como en el período poscomercialización, se han reportado eventos de leucopenia/neutropenia en relación temporal con la administración de antipsicóticos, incluida quetiapina. También se ha reportado agranulocitosis, incluidos casos fatales. El tratamiento con VESPARAX® produjo ligeras disminuciones relacionadas con la dosis de los niveles de hormonas tiroideas, en particular T4 total y T4 libre. Se han reportado elevaciones transitorias y reversibles de transaminasas séricas (principalmente transaminasa glutámico-pirúvica). En muy raras ocasiones, se han reportado hiperglucemia o exacerbación de diabetes preexistente.



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Suicidio:

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la esquizofrenia. Una estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo debe acompañar al tratamiento farmacológico.

Reacciones agudas de abstinencia:

Los síntomas agudos de abstinencia se han descrito en raras ocasiones luego de la suspensión abrupta de dosis elevadas de antipsicóticos. También se puede presentar la recurrencia de síntomas psicóticos o la aparición de trastornos de la motilidad involuntaria; por lo tanto, se aconseja una suspensión gradual.

Disfagia:

Se han asociado alteración de la motilidad esofágica y aspiración con el uso de fármacos antipsicóticos. VESPARAX® debe usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía aspirativa.

Interacciones

Debido a los efectos básicos de la Quetiapina sobre el sistema nervioso central, debe tenerse precaución al combinar VESPARAX® AP con medicamentos de acción central y/o con alcohol.

Debido a su potencial efecto hipotensor, puede aumentar el efecto de ciertos agentes antihipertensivos.

Vesparax puede antagonizar el efecto de la levodopa y otros agonistas dopaminérgicos.

. Efecto de otras drogas sobre la quetiapina**Fenitoína**


La administración conjunta de Quetiapina y fenitoína (inductor de las enzimas microsómicas) provocó aumentos de la depuración de Quetiapina. En pacientes que reciben en forma simultánea VESPARAX® o VESPARAX® AP y fenitoína u otros inductores de las enzimas hepáticas (por ejemplo, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, etc.), puede ser necesario aumentar la dosis de VESPARAX® o VESPARAX® AP para mantener el control de los síntomas psicóticos. Al contrario, puede ser necesario disminuir la dosis de VESPARAX® AP si se suspende la administración de fenitoína y se reemplaza por un medicamento no inductor (por ejemplo, valproato sódico).

Divalproex

La coadministración de quetiapina (150 mg dos veces al día) y divalproex (500 mg dos veces al día) incrementó la concentración plasmática máxima en estado estable de la quetiapina en un 17% sin afectar la cantidad absorbida o el clearance oral.

Tioridazina

La tioridazina (200 mg dos veces por día) incrementa el clearance oral de quetiapina en un 65%.

Cimetidina

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

La administración de múltiples dosis diarias de cimetidina (400 mg tres veces por día por 4 días) resultó en una disminución del 20% en el clearance oral de quetiapina (150 mg tres veces al día). No es necesario ajustar la dosis de quetiapina cuando se administra concomitantemente con cimetidina)

Inhibidores P450 3 A

La coadministración de ketoconazol (200 mg una vez al día por 4 días) un potente inhibidor del citocromo P450 3 A, redujo el clearance oral de la quetiapina en un 84 %, resultando en un incremento del 335% en la concentración plasmática máxima de quetiapina.

Se indica que cuando Vesparax sea coadministrado con ketoconazol y otros inhibidores del citocromo P 450 3 A (por ej.: itraconazol, eritromicina, inhibidores de la proteasa) se reduzca la dosis a administrar.

Fluoxetina, Imipramina, Haloperidol y Risperidona

La coadministración de fluoxetina (60 mg una vez por día), imipramina (75 mg dos veces al día), haloperidol (7,5 mg dos veces al día) o risperidona (3mg tres veces al día) con quetiapina (300 mg dos veces al día) no alteró la farmacocinética en estado estable de la quetiapina.

. Efecto de la quetiapina sobre otras drogas

Lorazepam

El clearance oral del Lorazepam (única dosis de 2 mg) se redujo en un 20% en la presencia de 250 mg de quetiapina administrada tres veces al día.

Divalproex

La concentración máxima y la absorción total de ácido valpróico libre en el estado estable disminuyeron de un 10 a 12% cuando divalproex (500 mg dos veces al día) fue coadministrado con quetiapina (150 mg dos veces al día). El clearance oral de ácido valpróico total (administrado como divalproex dos veces al día) se incrementó en un 11% en presencia de quetiapina (150 mg dos veces al día). Los cambios no son significativos.

Litio


La administración concomitante de quetiapina (250 mg tres veces al día) con litio no afectó ninguno de los parámetros farmacocinéticos en estado estable del litio.

Antipirina

La administración de quetiapina a dosis diarias múltiples de hasta 750 mg/día (en un régimen de tres veces al día) a pacientes con desórdenes psicóticos no tuvo un efecto clínicamente relevante en el clearance de antipirina o en la recuperación en orina de los metabolitos de la antipirina. Estos resultados indican que la quetiapina no inhibe significativamente las enzimas hepáticas responsables, mediante el citocromo P450, del metabolismo de la antipirina.

Embarazo y lactancia:

No se han establecido la seguridad y la eficacia de VESPARAX® y VESPARAX® AP durante el embarazo. Por lo tanto, sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios esperados justifican los riesgos potenciales. Se desconoce el grado de excreción de la Quetiapina en la leche



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

humana. Por lo tanto, debe recomendarse a las mujeres que abandonen la lactancia durante el tratamiento con VESPARAX® o VESPARAX® AP.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de Vesparax en pacientes pediátricos no ha sido establecida y no está indicado en pacientes menores de 18 años.

Uso geriátrico

Debe emplearse con precaución, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de titulación de la dosis puede necesitar ser más lenta, y la dosis terapéutica diaria menor que la empleada en pacientes más jóvenes. El clearance plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30% a un 50% en pacientes ancianos en comparación con pacientes más jóvenes. Los pacientes ancianos deben comenzar con 50 mg/día. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 50 mg/día hasta una dosis eficaz, dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad de cada paciente.

Efecto sobre la capacidad para conducir un vehículo y operar máquinas

Dado que sus efectos se ejercen primariamente sobre el sistema nervioso central, la Quetiapina puede interferir las actividades que requieran alerta mental. Por lo tanto, se deberá aconsejar a los pacientes no conducir ni operar maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

Reacciones adversas

Observadas en estudios controlados de corta duración

. Asociadas con la discontinuación del tratamiento:

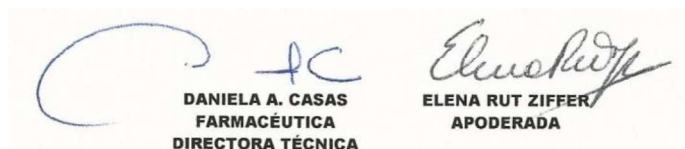
Se observó una pequeña diferencia entre la incidencia de discontinuación debido a la aparición de efectos adversos (4% para Quetiapina vs. 3% para placebo) en un pool de estudios clínicos. Sin embargo, las discontinuaciones debidas a somnolencia e hipotensión se consideraron relacionadas con la droga (ver Precauciones):

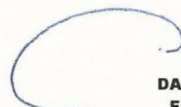

Efecto Adverso	Quetiapina	Placebo
Somnolencia	0.8%	0%
Hipotensión	0.4%	0%

. Que ocurrieron con una incidencia de más del 1 % en los pacientes tratados con Quetiapina:

El médico debe ser advertido de que las cifras en las tablas no pueden ser utilizadas para predecir la incidencia de efectos adversos en el curso de la práctica médica usual donde las características de los pacientes y otros factores difieren de aquellos que fueron preponderantes en los estudios clínicos.

Similarmente, las frecuencias citadas no pueden ser comparadas con las cifras obtenidas de otras investigaciones clínicas involucrando tratamientos, usos e investigadores diferentes. Las cifras citadas, sin embargo, proveerán al médico de algunas bases para estimar la contribución relativa





DANIELA A. CASAS
 FARMACÉUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
 APODERADA

de la droga y de los factores no relacionados con la droga a la incidencia de efectos adversos en la población estudiada.


La Tabla 1. enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de los efectos adversos emergentes en el tratamiento que ocurrieron durante la terapia aguda de esquizofrenia (hasta 6 semanas) y manía bipolar (hasta 12 semanas) en el 1% o más de los pacientes tratados con Quetiapina (dosis desde 75 a 800 mg/día como monoterapia) donde la incidencia en los pacientes tratados con Quetiapina fue mayor que la incidencia en los pacientes tratados con placebo.

_Tabla 1. Incidencia de efectos adversos emergentes durante el tratamiento de esquizofrenia y manía bipolar aguda en estudios clínicos controlados con placebo de 3 a 12 semanas duración (monoterapia)

	Quetiapina (n=719)	Placebo (n=404)
Cuerpo como unidad		
Cefalea	21%	14%
Dolor	7%	5%
Astenia	5%	3%
Dolor abdominal	4%	1%
Dolor de espalda	3%	1%
Fiebre	2%	1%
Cardiovascular		
Taquicardia	6%	4%
Hipotensión postural	4%	1%
Digestivo		
Sequedad de boca	9%	3%
Constipación	8%	3%
Vómitos	6%	5%
Dispepsia	5%	1%
Gastroenteritis	2%	0%
Gamaglutamiltranspeptidasa elevada	1%	0%
Metabólico y Nutricional		
Aumento de peso	5%	1%
TGP elevada	5%	1%
TGO elevada	3%	1%
Sistema Nervioso		
Agitación	20%	17%
Somnolencia	18%	8%
Mareos	11%	5%
Ansiedad	4%	3%
Aparato respiratorio		
Faringitis	4%	3%



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



ELENA RUT ZIFFER
APODERADA


Rinitis	3%	1%
Piel y apéndices de la piel		
Rash	4%	2%
Sentidos		
Ambliopía	2%	1%
¹ Eventos donde la incidencia con Quetiapina fue igual o menor que con el placebo no son listados en esta, pero incluyen: heridas accidentales, acatisia, dolor de pecho, tos, depresión, diarrea, síndrome extrapiramidal, hostilidad, hipertensión, hipertonía, hipotensión, apetito incrementado, infección, insomnio, leucopenia, malestar, nauseas, nerviosismo, parestesia, edema periférico, sudoración, temblor y pérdida de peso.		

En estos estudios, los efectos adversos más comúnmente observados asociados con el uso de la Quetiapina (incidencia de 5% o mayor) y observados en una proporción al menos dos veces mayor con la Quetiapina que con el placebo fueron: somnolencia (18%), mareos (11%), sequedad de boca (9%), constipación (8%), TGP elevada (5%), ganancia de peso (5%) y dispepsia (5%).


La Tabla 2 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de los efectos adversos emergentes en el tratamiento que ocurrieron durante la terapia de manía bipolar (hasta 3 semanas), en el 5% o más de los pacientes tratados con Quetiapina (dosis desde 100 a 800 mg/día), utilizada conjuntamente con litio o divalproex, donde la incidencia en los pacientes tratados con Quetiapina fue mayor que la incidencia en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 2. Incidencia de efectos adversos emergentes durante el tratamiento de manía bipolar aguda en estudios clínicos controlados con placebo de 3 semanas (Terapia conjunta)

	Quetiapina (n=196)	Placebo (n=203)
Cuerpo como unidad		
Cefalea	17%	13%
Astenia	10%	4%
Dolor abdominal	7%	3%
Dolor de espalda	5%	3%
Cardiovascular		
Hipotensión postural	7%	2%
Digestivo		
Sequedad de boca	19%	3%
Constipación	10%	5%
Metabólico y Nutricional		
Aumento de peso	6%	3%
Sistema Nervioso		
Somnolencia	34%	9%
Mareos	9%	6%
Temblor	8%	7%



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Agitación	6%	4%
Aparato Respiratorio		
Faringitis	6%	3%
_1 Eventos donde la incidencia con Quetiapina fue igual o menor que con el placebo no son listados en esta, pero incluyen: acatisia, diarrea, insomnio, y nauseas.		

En estos estudios, los efectos adversos más comúnmente observados asociados con el uso de la Quetiapina (incidencia de 5% o mayor) y observados en una proporción al menos dos veces mayor con la Quetiapina que con el placebo fueron: somnolencia (34%), sequedad de boca (19%), astenia (10%), constipación (10%), dolor abdominal (7%), hipotensión postural (7%), faringitis (6%) y aumento de peso (6%).

Investigaciones realizadas para detectar interacciones con respecto al sexo, edad y raza no revelaron diferencias clínicamente significativas en la ocurrencia de efectos adversos.

. Efectos adversos dependientes de la dosis:

Del análisis estadístico de la información obtenida en un estudio clínico donde se compararon 5 dosis fijas de Quetiapina (75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg, y 750 mg/día) con placebo, se determinó que habría una posible relación con la dosis para los siguientes efectos adversos ($p < 0.05$): dispepsia, dolor abdominal y aumento de peso.

. Signos vitales y estudios de laboratorio:

Cambios en los signos vitales: La Quetiapina está asociada con hipotensión ortostática (Ver Precauciones).

Aumento de Peso.

Cambios de laboratorio: incrementos asintomáticos de TGP; incrementos en el colesterol total y triglicéridos (Ver Precauciones).

Cambios en ECG: En estudios clínicos controlados se observó una ligera tendencia a taquicardia que puede estar relacionada con el potencial de la Quetiapina de inducir cambios ortostáticos.


Otros efectos adversos observados durante el pre-marketing

La siguiente lista contiene los efectos adversos informados por los pacientes que recibieron Quetiapina a dosis ≥ 75 mg / día. Aunque estos efectos ocurrieron durante el tratamiento con Quetiapina no fueron necesariamente causados por la droga.

Frecuentes: 1/100 pacientes. Infrecuentes: 1/100 a 1/1000 pacientes. Raros < 1/1000 pacientes.

_Sistema Nervioso: *Frecuentes:* hipertonía, disartria; *Infrecuentes:* sueños anormales, discinesia, pensamiento anormal, discinesia tardía, vértigo, movimientos involuntarios, confusión, amnesia, psicosis, alucinaciones, hiperquinesia, libido incrementada (*), retención urinaria, incoordinación, reacción paranoide, paso anormal, mioclonías, delirio, reacción maníaca, apatía, ataxia, despersonalización, estupor, bruxismo, reacción catatónica, hemiplejía; *Raros:* afasia, síndrome buco-gloso, coreoatetosis, delirio, labilidad emocional, euforia, libido disminuida (*), neuralgia, tartamudeo, hematoma subdural.

_Cuerpo como unidad: *Frecuentes:* síndrome gripal; *Infrecuentes:* dolor de cuello, dolor pélvico (*), intento de suicidio, malestar, reacciones de fotosensibilidad, escalofríos, edema facial, moniliasis; *Raros:* agrandamiento abdominal.



DANIELA A. CASAS
 FARMACÉUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
 APODERADA

_Aparato digestivo: *Frecuentes:* anorexia; *Infrecuentes:* salivación incrementada, apetito incrementado, γ gt elevada, gingivitis, disfagia, flatulencia, gastroenteritis, gastritis, hemorroides, estomatitis, sed, caries, incontinencia fecal, reflujo gastroesofágico, hemorragia de las encías, úlceras orales, hemorragia rectal, edema de lengua; *Raros:* glositis, hematemesis, obstrucción intestinal, melena, pancreatitis.

_Aparato cardiovascular: *Frecuentes:* palpitaciones; *Infrecuentes:* vasodilatación, intervalo QT prolongado, migraña, bradicardia, isquemia cerebral, pulso irregular, anormalidad de la onda T, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, inversión de la onda T; *Raros:* angina pectoris, fibrilación atrial, bloqueo AV de primer grado, insuficiencia cardíaca congestiva, ST elevado, tromboflebitis, aplanamiento de la onda T, anormalidad del ST, prolongación del QRS.

Frecuencia desconocida: cardiomiopatía y miocarditis.

_Aparato respiratorio: *Frecuentes:* faringitis, rinitis, tos, disnea; *Infrecuentes:* neumonía, epistaxis, asma; *Raros:* hipo, hiperventilación.

_Sistema metabólico y nutricional: *Frecuentes:* edema periférico; *Infrecuentes:* pérdida de peso, fosfatasa alcalina elevada, hiperlipemia, intolerancia al alcohol, deshidratación, hiperglucemia, creatinina elevada, hipoglucemia; *Raros:* glucosuria, TGO alta, edema de mano, hipokalemia, intoxicación por agua.

_Piel y apéndices: *Frecuentes:* sudoración; *Infrecuentes:* prurito, acné, eczema, dermatitis de contacto, rash máculo-papular, seborrea, úlceras de la piel; *Raros:* dermatitis exfoliativa, psoriasis, decoloración de la piel.

Frecuencia desconocida: vasculitis cutánea.

_Aparato Urogenital: *Infrecuentes:* dismenorrea (*), vaginitis (*), incontinencia urinaria, metrorragia (*), impotencia (*), disuria, moniliasis vaginal (*), eyaculación anormal (*), cistitis, aumento de la frecuencia urinaria, amenorrea (*), lactación (*), leucorrea (*), hemorragia vaginal (*), vulvo-vaginitis (*), orquitis (*); *Raros:* ginecomastia (*), nocturia, poliuria, falla renal aguda.

_Sentidos especiales: *Infrecuentes:* conjuntivitis, visión anormal, sequedad de ojos, tinnitus, perversión del gusto, blefaritis, dolor ocular; *Raros:* trastornos de acomodación, sordera, glaucoma.

_Sistema músculo esquelético: *Infrecuentes:* fractura patológica, miastenia, artralgia, artritis, calambre de piernas, dolor óseo.

_Sistema linfático y hemático: *Frecuentes:* leucopenia; *Infrecuentes:* leucocitosis, anemia, equimosis, eosinofilia, anemia hipocrómica; linfadenopatía, cianosis; *Raros:* hemólisis, trombocitopenia.

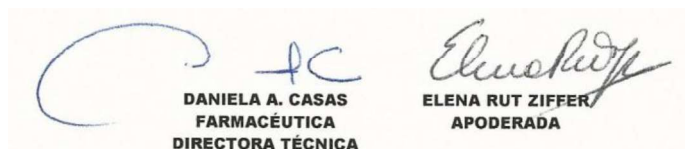
_Sistema endócrino: *Infrecuentes:* hipotiroidismo, diabetes mellitus; *Raros:* hipertiroidismo. (*)según sexo

. Experiencia post marketing:

Los efectos adversos informados desde la introducción de la Quetiapina en el mercado los cuales fueron temporalmente relacionados a la administración de la droga incluyen: leucopenia/neutropenia. Si un paciente presenta un bajo conteo leucocitario se debe considerar la discontinuación de la terapia. Otros: agranulocitosis, anafilaxis, hiponatremia, rabdomiolisis, síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética y síndrome de Stevens Johnson.

Abuso y droga-dependencia

La Quetiapina no es una sustancia controlada. No ha sido sistemáticamente estudiado el potencial de abuso, tolerancia o dependencia física de la Quetiapina en animales o humanos. Si bien no se



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

ha observado en los estudios clínicos alguna tendencia de búsqueda de la droga, estas observaciones no han sido sistemáticas y no es posible predecir, en base a esta limitada experiencia, la magnitud en que esta droga, activa a nivel del SNC, puede ser mal utilizada una vez comercializada. Consecuentemente, los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de una historia de abuso de drogas y tales pacientes deben observados a los fines de detectar signos de mal uso o abuso de la droga, por ej. desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis o comportamiento de búsqueda de la droga.

Sobredosificación:

En los estudios clínicos, la experiencia relativa a las sobredosis de Quetiapina ha sido limitada. Se tomaron dosis estimadas superiores a 10 g, pero no se registraron decesos y los pacientes se recuperaron sin secuelas. En general, los signos y síntomas comunicados correspondieron a una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del medicamento, es decir, somnolencia, sedación, taquicardia e hipotensión. No existe un antídoto específico de la Quetiapina. En casos de intoxicación severa, debe considerarse la posibilidad de que otros medicamentos estén implicados, por lo que se recomienda la aplicación de procedimientos médicos intensivos, tales como establecer y mantener vías respiratorias abiertas, garantizar una oxigenación y ventilación adecuadas y supervisar y apoyar el aparato cardiovascular. Debe continuarse una supervisión médica estrecha hasta que el paciente se recupere.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Presentación:

VESPARAX® 300 mg: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

VESPARAX® AP: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Conservación:

Conservar entre 15°C y 30°C, al resguardo de la luz, en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

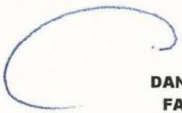
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio
de Salud y Ambiente. Certificado N°: 51.961


Dr. Lazar y Cía. S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sársfield 5855 B1606ARI Carapachay

Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha revisión del prospecto:.....


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-118549013 PROSP Comp Rec Lib Prolong

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.09 08:52:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.09 08:52:07 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

VESPARAX® QUETIAPINA

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada - Psico IV
Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de 25 mg contiene:

Quetiapina hemifumarato (equivalente a 25 mg de Quetiapina base)	28,78	mg
Fosfato dibásico de calcio	30,00	mg
Povidona	4,00	mg
Celulosa microcristalina	15,00	mg
Almidón glicolato de sodio	5,00	mg
Lactosa	15,72	mg
Estearato de magnesio	1,50	mg
Opadry II	3,00	mg
Oxido de hierro rojo	0,03	mg

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:



Quetiapina hemifumarato (equivalente a 100 mg de Quetiapina base)	115,12	mg
Fosfato dibásico de calcio	60,00	mg
Povidona	10,00	mg
Celulosa microcristalina	25,00	mg
Almidón glicolato de sodio	12,00	mg
Lactosa	24,38	mg
Estearato de magnesio	3,50	mg
Opadry II	7,50	mg
Oxido de hierro amarillo	0,08	mg

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene:

Quetiapina hemifumarato (equivalente a 200 mg de Quetiapina base)	230,24	mg
Fosfato dibásico de calcio	120,00	mg
Povidona	20,00	mg
Celulosa microcristalina	50,00	mg
Almidón glicolato de sodio	24,00	mg
Lactosa	48,76	mg
Estearato de magnesio	7,00	mg
Opadry II	15,00	mg

Acción Terapéutica:

Antipsicótico.

 DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	 ELENA RUT ZIFFER APODERADA
--	---

Indicaciones:

Manía bipolar: La Quetiapina está indicada para el tratamiento a corto plazo de episodios agudos de manía asociados en el desorden bipolar I, tanto como monoterapia o como terapia conjunta con litio o divalproex.
Esquizofrenia.

Características farmacológicas**Mecanismo de acción:**

La quetiapina es un antipsicótico atípico que interactúa con una gran variedad de receptores de neurotransmisores. La quetiapina muestra una mayor afinidad con los receptores cerebrales de serotonina (5HT₂) que con los receptores cerebrales de dopamina D₁ y D₂. La quetiapina también muestra una gran afinidad por los receptores histaminérgicos y adrenérgicos α_1 , con una menor afinidad por los receptores adrenérgicos α_2 , y ninguna afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos o los receptores de benzodiazepinas. La quetiapina es activa en las pruebas de actividad antipsicótica, por ejemplo, la prueba de evitación condicionada. También revierte la acción de los agonistas de la dopamina, medida por parámetros tanto conductuales como electrofisiológicos, y eleva las concentraciones de metabolitos de la dopamina, lo cual es un indicador neuroquímico de bloqueo a nivel de receptores dopaminérgicos D₂.


En los estudios con animales de experimentación, la quetiapina no se comporta como los antipsicóticos estándar y muestra un perfil atípico:

- Luego de la administración prolongada, no produce sensibilización del receptor dopaminérgico D₂.
- Produce sólo una ligera catalepsia cuando se administran dosis eficaces de dopamina para bloquear los receptores D₂.
- Produce reducción selectiva de la activación de las neuronas mesolímbicas dopaminérgicas A₁₀ y no de las nigroestriadas A₉ luego de la administración prolongada.
- Luego de la administración, tanto breve como prolongada, muestra mínimo riesgo distónico en monos Cebus sensibilizados con haloperidol o nunca expuestos a fármacos.

Los resultados de estas pruebas permiten predecir que la quetiapina posee riesgo mínimo de SEP (síndrome extrapiramidal); también se ha sugerido que los antipsicóticos con bajo riesgo de SEP pueden asimismo poseer bajo riesgo de producir discinesia tardía.

Los resultados de tres estudios clínicos controlados de pacientes con placebo, incluyendo un estudio de pacientes tratados con dosis de quetiapina entre 75 y 750 mg al día, no identificaron ninguna diferencia entre los pacientes de los dos grupos en cuanto a la incidencia del síndrome extrapiramidal o al consumo concomitante de anticolinérgicos.

La quetiapina no produce aumentos sostenidos de prolactina. Al finalizar un estudio clínico en el que se administraron dosis fijas múltiples, no hubo diferencias en los



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

niveles de prolactina entre los pacientes tratados con quetiapina, dentro de los límites de dosis recomendados, y los pacientes tratados con placebo.

En estudios clínicos se ha demostrado que la quetiapina es eficaz en el tratamiento de los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia. En un estudio comparativo con clorpromacina y dos estudios comparativos con haloperidol se demostró que la quetiapina a corto plazo es tan eficaz como la clorpromacina y el haloperidol.

Propiedades farmacocinéticas:

La quetiapina evidencia buena absorción y un amplio metabolismo después de la administración oral. Los principales metabolitos en el plasma humano no tienen una actividad farmacológica importante. La administración con alimentos no afecta considerablemente la biodisponibilidad de la quetiapina.

La vida media de eliminación de la quetiapina es de aproximadamente 7 horas. La quetiapina se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 83%.

Estudios clínicos han demostrado que la quetiapina es eficaz cuando se suministra dos veces al día. Posteriormente esto fue apoyado por datos de una tomografía de emisión de positrones que identificó que la ocupación de receptores 5HT₂ y D₂ se mantienen hasta 12 horas después de administrar quetiapina.

La farmacocinética de la quetiapina es lineal y no difiere entre hombres y mujeres.

La depuración media de quetiapina en personas de edad avanzada es aproximadamente un 30% a 50% menor que la registrada en adultos de 18 a 65 años.

La depuración plasmática media de la quetiapina disminuyó en aproximadamente un 25% en sujetos con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/minuto/1.73 m²). Como la quetiapina es metabolizada ampliamente por el hígado, cabe esperar niveles plasmáticos más elevados en la población con daño hepático y estos pacientes pueden requerir ajustes en la dosificación (ver Posología y forma de administración).



La quetiapina se metaboliza ampliamente, ya que después de la administración de quetiapina marcada radioactivamente, el compuesto original representa menos del 5% de las sustancias relacionadas con el medicamento detectadas en la orina y las heces. Alrededor del 73% de la radioactividad se excreta en la orina y el 21% en las heces.

Las investigaciones in vitro establecieron que la CYP3A4 es la principal enzima del citocromo P450 que interviene en el metabolismo de la quetiapina.

Se determinó que la quetiapina y varios de sus metabolitos son inhibidores débiles de las actividades de las enzimas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 del citocromo P450 humano, pero únicamente con concentraciones por lo menos de 10 a 50 veces superiores a las alcanzadas con la dosis eficaz de 300 a 450 mg al día en seres humanos. En base a estos resultados in vitro, es poco probable que la administración concomitante de quetiapina con otros medicamentos produzca una inhibición clínicamente significativa del metabolismo del otro medicamento por las enzimas del citocromo P450.

Información sobre la seguridad preclínica

Estudios de toxicidad aguda:

	
DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	ELENA RUT ZIFFER APODERADA

La *Quetiapina* tiene una baja toxicidad aguda. Los hallazgos en ratones y ratas después de la administración oral (500 mg/kg) o intraperitoneal (100 mg/kg) fueron característicos de un medicamento neuroléptico eficaz y abarcaron: disminución de la actividad motora, ptosis, pérdida del reflejo de enderezamiento, presencia de líquido alrededor de la boca y convulsiones.

Estudios de toxicidad en la administración repetida:

En estudios de dosis múltiples realizados en ratas, perros y monos, la *Quetiapina* produjo los efectos esperados de un medicamento antipsicótico sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, sedación con dosis bajas y temblor o convulsiones y postración con dosis altas).

La hiperprolactinemia, inducida por la actividad antagonista de los receptores D₂ de dopamina de la *Quetiapina* o de sus metabolitos, varió entre especies pero fue más pronunciada en ratas; se observó una variedad de efectos similares a éste en el estudio de 12 meses, tales como hiperplasia mamaria, aumento del peso de la hipófisis, disminución del peso del útero y aceleración del crecimiento de las hembras.

En ratones, ratas y monos, se observaron efectos morfológicos y funcionales reversibles sobre el hígado, compatibles con la inducción de enzimas hepática.

En ratas y monos se observaron hipertrofia de las células foliculares tiroideas y cambios simultáneos de las concentraciones plasmáticas de hormona tiroidea.

La pigmentación de distintos tejidos, en particular la tiroidea, no se asoció con efectos morfológicos ni funcionales.

En perros, ocurrieron aumentos transitorios de la frecuencia cardiaca, sin efecto alguno sobre la presión arterial.

Las cataratas triangulares posteriores que se observaron después de 6 meses en perros con la dosis de 100 mg/kg/día fueron compatibles con la inhibición de la biosíntesis del colesterol en el cristalino. No se observaron cataratas en monos *Cynomolgus* tratados con dosis de hasta 225 mg/kg/día, ni en roedores. La supervisión realizada durante los estudios clínicos en el ser humano no reveló opacidades de la córnea relacionadas con el medicamento.

No se observaron signos de reducción de los neutrófilos ni de agranulocitosis en ninguno de los estudios de toxicidad.

Estudios de carcinogénesis:

En el estudio realizado en ratas (dosis de 0, 20, 75 y 250 mg/kg/día), la incidencia de adenocarcinomas mamarios aumentó con todas las dosis en ratas hembras, a raíz de la hiperprolactinemia prolongada.

En ratas (250 mg/kg/día) y ratones (250 y 750 mg/kg/día) machos, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas benignos de las células foliculares tiroideas, compatible con los mecanismos conocidos propios de los roedores y resultantes de un aumento de la depuración hepática de tiroxina.

Estudios sobre la reproducción:

Si bien en ratas se observaron efectos relacionados con los niveles elevados de prolactina (reducción marginal de la fertilidad de los machos y pseudogestación, prolongación de los periodos de diestro, aumento del intervalo antes del coito y reducción de la tasa de gestación), éstos no se aplican directamente a los seres


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

humanos debido a las diferencias existentes entre las especies en cuanto al control hormonal de la reproducción. La quetiapina no ejerce efectos teratogénicos.

Estudios de mutagénesis:

Los estudios sobre toxicidad genética realizados con la *Quetiapina* demuestran que no es un medicamento mutagénico ni clastogénico.

Posología y forma de administración:

VESPARAX® debe administrarse dos veces por día, con o sin alimentos.

Adultos: la dosis diaria total durante los primeros cuatro días de tratamiento es de 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). A partir del cuarto día, la dosis debe ser graduada a la dosis eficaz común de 300 mg a 450 mg al día. Sin embargo, puede ajustarse en función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente, entre 150 mg y 750 mg al día.

Cambio de otro antipsicótico:

No hay información recolectada en forma sistemática especialmente dirigida al cambio de pacientes con esquizofrenia de un antipsicótico a Quetiapina. Mientras la inmediata suspensión del tratamiento con el antipsicótico puede ser aceptable para algunos pacientes con esquizofrenia una discontinuación gradual puede ser más apropiada en otros. En todos los casos, el período de coincidencia de ambos antipsicóticos debe ser minimizado. Cuando el cambio es desde antipsicóticos de depósito, si es médicamente apropiado, iniciar la terapia con Quetiapina en lugar de la siguiente inyección programada. La necesidad de continuar con la medicación para SEP existente debería ser reevaluada periódicamente.

Pacientes de edad avanzada:

Al igual que otros antipsicóticos, VESPARAX® debe usarse con precaución en las personas de edad avanzada, en particular al principio del período de administración. Los pacientes de edad avanzada deben iniciar el tratamiento con VESPARAX® con una dosis de 25 mg al día. Esta dosis debe aumentarse diariamente en incrementos de 25 mg a 50 mg hasta llegar a una dosis terapéutica eficaz, la cual es probable que sea más baja que en pacientes más jóvenes.


Niños y adolescentes:

No se han evaluado la seguridad y la eficacia de VESPARAX® en niños y adolescentes.

Insuficiencia renal y hepática:

En pacientes con insuficiencia renal no se requiere ajuste de dosis. La quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado. Por lo tanto, VESPARAX® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática conocida. Los pacientes con insuficiencia renal o hepática deben iniciar el tratamiento con VESPARAX® con una dosis de 25 mg al día. Esta dosis debe aumentarse diariamente en incrementos de 25 mg a 50 mg hasta llegar a la dosis terapéutica eficaz.

Contraindicaciones:



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

VESPARAX® está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes de este producto.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Enfermedades concomitantes

VESPARAX® debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares conocidas, u otras condiciones que predisponen a la hipotensión.

Cardiomiopatía y miocarditis

Se han reportado cardiomiopatía y miocarditis durante los ensayos clínicos y en la experiencia de comercialización. En pacientes con sospecha de cardiomiopatía y miocarditis debería considerarse la discontinuación de Quetiapina.

Crisis epilépticas:

En los estudios clínicos no se encontró diferencia en la incidencia de crisis epilépticas entre VESPARAX® y el placebo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos.

Discinesia tardía:

Al igual que otros antipsicóticos, VESPARAX® presenta la posibilidad de ocasionar discinesia tardía después de un tratamiento largo. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o de suspender la administración de VESPARAX®.

Síndrome maligno neuroleptico:

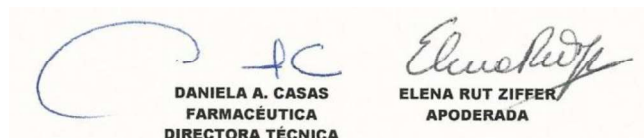
El tratamiento antipsicótico se ha asociado con el síndrome maligno neuroleptico. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK). En tal caso, debe suspenderse la administración de VESPARAX® y aplicarse el tratamiento médico adecuado.

Cataratas:

Se observó desarrollo de cataratas, en perros, asociado al tratamiento con Quetiapina (ver toxicología animal). Se han observado también cambios en los lentes de pacientes durante el tratamiento de largo plazo con Quetiapina, sin embargo no se ha establecido la relación causal. Por lo tanto, no pueden excluirse cambios lenticulares y debe examinarse al paciente para detectar la formación de cataratas, antes de iniciar el tratamiento, o poco tiempo después, y, luego cada 6 meses durante el tratamiento crónico.

Hiperprolactinemia:

Aunque no se observó elevación de los niveles de la prolactina en los estudios clínicos, si se observaron en estudios en ratas, y fue asociado con un incremento en neoplasia de la glándula mamaria (ver Carcinogénesis). Experimentos en cultivos tisulares indican que aproximadamente un tercio del cáncer de mama en humanos es prolactina



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

dependiente *in vitro*, un factor de importancia potencial si la prescripción de esta droga es contemplada en pacientes con cáncer de mama previamente detectado.

Aunque los disturbios tales como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia han sido informados con compuestos que elevan la prolactina, no se ha establecido la significancia de clínica de los niveles de prolactina elevados. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos han mostrado asociación entre la administración crónica de esta clase de drogas y la tumorigénesis en humanos; la evidencia disponible es todavía considerada demasiado limitada como para ser concluyente.

Suicidio:

La posibilidad de suicidio es inherente al desorden bipolar y a la esquizofrenia: se debe acompañar a la terapia con una supervisión cercana de los pacientes de riesgo. La prescripción de este medicamento debe realizarse en la menor cantidad de comprimidos consistente con el buen manejo del paciente para reducir el riesgo de sobredosis.

Interacciones

La administración de VESPARAX® con inductores de enzimas hepáticas, tales como la carbamazepina, puede reducir considerablemente la exposición sistémica a la quetiapina. Según la respuesta clínica, puede ser necesario considerar la posibilidad de aumentar la dosis de VESPARAX® cuando se lo administra concomitantemente con un inductor de enzimas hepáticas.

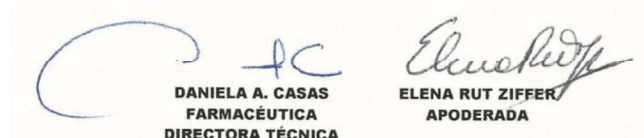
Durante la administración concomitante con fármacos inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como los antimicóticos azólicos y los antibióticos macrólidos) las concentraciones plasmáticas de quetiapina pueden ser significativamente mayores a las observadas en los estudios clínicos. En consecuencia, se deberán administrar dosis inferiores de VESPARAX®. Se deberá considerar especialmente a los pacientes ancianos o debilitados. La relación riesgo - beneficio requiere consideración individual para cada paciente.

. Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Debido a los efectos básicos de la quetiapina sobre el sistema nervioso central, debe tenerse precaución al combinar VESPARAX® con medicamentos de acción central y con alcohol.

Cuando se administró quetiapina en forma simultánea con litio, no se modificó la farmacocinética de este último.

La farmacocinética de la quetiapina no fue afectada en forma significativa al ser administrada simultáneamente con los antipsicóticos risperidona o haloperidol. Sin embargo al administrar simultáneamente VESPARAX® con tioridazina se observó aumento en la depuración de quetiapina.



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

La quetiapina no dio lugar a una inducción de los sistemas de enzimas hepáticas que intervienen en el metabolismo de la antipirina.

No obstante en un estudio con pacientes que recibieron dosis múltiples a fin de evaluar la farmacocinética de la quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (inductor de enzimas hepáticas), la coadministración de carbamazepina aumentó significativamente la depuración de quetiapina. Este aumento en la depuración redujo la exposición sistémica a quetiapina (medida por el ABC) a un promedio del 13% de la exposición observada durante la administración de quetiapina sola; si bien pudo observarse un efecto mayor en algunos pacientes. Como consecuencia de esta interacción pueden obtenerse concentraciones plasmáticas inferiores, por lo que deberá considerarse, en cada paciente, la posibilidad de emplear una mayor dosis de VESPARAX® según la respuesta clínica.

Se deberá tener en cuenta que la dosis diaria máxima recomendada es de 750 mg / día y que el tratamiento continuado con dosis altas deberá considerarse sólo como resultado de una cuidadosa evaluación individual de la relación riesgo / beneficio para el paciente.

La administración conjunta de quetiapina y fenitoína (inductor de las enzimas microsómicas) provocó aumentos de la depuración de quetiapina. En pacientes que reciben en forma simultánea VESPARAX® y fenitoína u otros inductores de las enzimas hepáticas (por ejemplo, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, etc.), puede ser necesario aumentar la dosis de VESPARAX® para mantener el control de los síntomas psicóticos. Al contrario, puede ser necesario disminuir la dosis de VESPARAX® si se suspende la administración de fenitoína y se reemplaza por un medicamento no inductor (por ejemplo, valproato sódico).

La CYP3A4 es la principal enzima del citocromo P450 que interviene en el metabolismo de la quetiapina. La farmacocinética de la quetiapina no se modificó después de la administración simultánea con cimetidina o fluoxetina, ambos conocidos inhibidores de las enzimas del P450.

La farmacocinética de la quetiapina no fue significativamente modificada al ser administrada simultáneamente con los antidepresivos imipramina (conocido inhibidor de la enzima CYP2D6) o fluoxetina (conocido inhibidor de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6). Sin embargo, se recomienda tener precaución al administrar VESPARAX® en forma conjunta con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (tales como los antimicóticos azólicos y los antibióticos macrólidos).

Embarazo y lactancia:

No se han establecido la seguridad y la eficacia de VESPARAX® durante el embarazo. Por lo tanto, VESPARAX® sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios esperados justifican los riesgos potenciales. Se desconoce el grado de excreción de la quetiapina en la leche humana. Por lo tanto, debe recomendarse a las mujeres que abandonen la lactancia durante el tratamiento con VESPARAX®.



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Efecto sobre la capacidad para conducir un vehículo y operar máquinas

Dado que sus efectos se ejercen primariamente sobre el sistema nervioso central, la quetiapina puede interferir las actividades que requieran alerta mental. Por lo tanto, se deberá aconsejar a los pacientes no conducir ni operar maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

Reacciones adversas

Observadas en estudios controlados de corta duración

. Asociadas con la discontinuación del tratamiento:

Se observó una pequeña diferencia entre la incidencia de discontinuación debido a la aparición de efectos adversos (4% para Quetiapina vs. 3% para placebo) en un pool de estudios clínicos. Sin embargo, las discontinuaciones debidas a somnolencia e hipotensión se consideraron relacionadas con la droga (ver Precauciones):

Efecto Adverso	Quetiapina	Placebo
Somnolencia	0.8%	0%
Hipotensión	0.4%	0%

. Que ocurrieron con una incidencia de más del 1 % en los pacientes tratados con Quetiapina:

El médico debe ser advertido de que las cifras en las tablas no pueden ser utilizadas para predecir la incidencia de efectos adversos en el curso de la práctica médica usual donde las características de los pacientes y otros factores difieren de aquellos que fueron preponderantes en los estudios clínicos.

Similarmente, las frecuencias citadas no pueden ser comparadas con las cifras obtenidas por otros investigadores involucrando tratamientos diferentes, usos e investigadores. Las cifras citadas, sin embargo, proveerán al médico de algunas bases para estimar la contribución relativa de la droga y de los factores no relacionados con al droga a la incidencia de efectos adversos en la población estudiada.

La Tabla 1. enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de los efectos adversos emergentes en el tratamiento que ocurrieron durante la terapia aguda de esquizofrenia (hasta 6 semanas) y manía bipolar (hasta 12 semanas) en el 1% o más de los pacientes tratados con Quetiapina (dosis desde 75 a 800 mg/día como monoterapia) donde la incidencia en los pacientes tratados con Quetiapina fue mayor que la incidencia en los pacientes tratados con placebo.


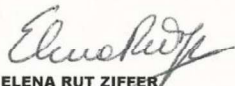
_Tabla 1. Incidencia de efectos adversos emergentes durante el tratamiento de esquizofrenia y manía bipolar aguda en estudios clínicos controlados con placebo de 3 a 12 semanas duración (monoterapia)

	Quetiapina	Placebo
--	------------	---------


 DANIELA A. CASAS
 FARMACÉUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA


 ELENA RUT ZIFFER
 APODERADA

	(n=719)	(n=404)
Cuerpo como unidad		
Cefalea	21%	14%
Dolor	7%	5%
Astenia	5%	3%
Dolor abdominal	4%	1%
Dolor de espalda	3%	1%
Fiebre	2%	1%
Cardiovascular		
Taquicardia	6%	4%
Hipotensión postural	4%	1%
Digestivo		
Sequedad de boca	9%	3%
Constipación	8%	3%
Vómitos	6%	5%
Dispepsia	5%	1%
Gastroenteritis	2%	0%
Gamaglutamiltranspeptidasa elevada	1%	0%
Metabólico y Nutricional		
Aumento de peso	5%	1%
TGP elevada	5%	1%
TGO elevada	3%	1%
Sistema Nervioso		
Agitación	20%	17%
Somnolencia	18%	8%
Mareos	11%	5%
Ansiedad	4%	3%
Aparato respiratorio		
Faringitis	4%	3%
Rinitis	3%	1%
Piel y apéndices de la piel		
Rash	4%	2%
Sentidos		
Ambliopía	2%	1%
<p>¹ Eventos donde la incidencia con Quetiapina fue igual o menor que con el placebo no son listados en esta, pero incluyen: heridas accidentales, acatisia, dolor de pecho, tos, depresión, diarrea, síndrome extrapiramidal, hostilidad, hipertensión, hipertonía, hipotensión, apetito incrementado, infección, insomnio, leucopenia, malestar, nauseas, nerviosismo, parestesia, edema periférico, sudoración, temblor, y pérdida de peso.</p>		

 DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	 ELENA RUT ZIFFER APODERADA
--	---

En estos estudios, los efectos adversos más comúnmente observados asociados con el uso de la Quetiapina (incidencia de 5% o mayor) y observados en una proporción al menos dos veces mayor con la Quetiapina que con el placebo fueron: somnolencia (18%), mareos (11%), sequedad de boca (9%), constipación (8%), TGP elevada (5%), ganancia de peso (5%), y dispepsia (5%).

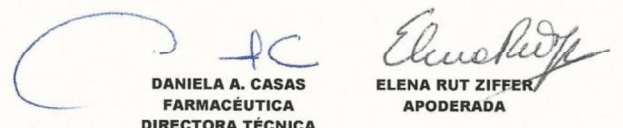
La Tabla 2, enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de los efectos adversos emergentes en el tratamiento que ocurrieron durante la terapia de manía bipolar (hasta 3 semanas), en el 5% o más de los pacientes tratados con Quetiapina (dosis desde 100 a 800 mg/día), utilizada conjuntamente con litio o divalproex, donde la incidencia en los pacientes tratados con Quetiapina fue mayor que la incidencia en los pacientes tratados con placebo.


Tabla 2. Incidencia de efectos adversos emergentes durante el tratamiento de manía bipolar aguda en estudios clínicos controlados con placebo de 3 semanas (Terapia conjunta)


	Quetiapina (n=196)	Placebo (n=203)
Cuerpo como unidad		
Cefalea	17%	13%
Astenia	10%	4%
Dolor abdominal	7%	3%
Dolor de espalda	5%	3%
Cardiovascular		
Hipotensión postural	7%	2%
Digestivo		
Sequedad de boca	19%	3%
Constipación	10%	5%
Metabólico y Nutricional		
Aumento de peso	6%	3%
Sistema Nervioso		
Somnolencia	34%	9%
Mareos	9%	6%
Temblor	8%	7%
Agitación	6%	4%
Aparato Respiratorio		
Faringitis	6%	3%

¹ Eventos donde la incidencia con Quetiapina fue igual o menor que con el placebo no son listados en esta, pero incluyen: acatisia, diarrea, insomnio, y nauseas.

En estos estudios, los efectos adversos más comúnmente observados asociados con el uso de la Quetiapina (incidencia de 5% o mayor) y observados en una proporción al menos dos veces mayor con la Quetiapina que con el placebo fueron: somnolencia (34%), sequedad de boca (19%), astenia (10%), constipación (10%), dolor abdominal (7%), hipotensión postural (7%), faringitis (6%), y aumento de peso (6%).




 DANIELA A. CASAS
 FARMACÉUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA


 ELENA RUT ZIFFER
 APODERADA

Investigaciones realizadas para detectar interacciones con respecto al sexo, edad y raza, no revelaron diferencias clínicamente significativas en la ocurrencia de efectos adversos.

. Efectos adversos dependientes de la dosis:

Del análisis estadístico de la información obtenida en un estudio clínico donde se compararon 5 dosis fijas de Quetiapina (75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg, y 750 mg/día) con placebo se determinó que habría una posible relación con la dosis para siguientes efectos adversos ($p < 0.05$): dispepsia, dolor abdominal, y aumento de peso.

. Signos vitales y estudios de laboratorio:

Cambios en los signos vitales: La Quetiapina está asociada con hipotensión ortostática (Ver Precauciones).

Aumento de Peso.

Cambios de laboratorio: incrementos asintomáticos de TGP; incrementos en el colesterol total y triglicéridos (Ver Precauciones).

Cambios en ECG: En estudios clínicos controlados se observó una ligera tendencia a taquicardia que puede estar relacionada con el potencial de la Quetiapina de inducir cambios ortostáticos.

Otros efectos adversos observados durante el pre-marketing

La siguiente lista contiene los efectos adversos informados por los pacientes que recibieron Quetiapina a dosis ≥ 75 mg / día. Aunque estos efectos ocurrieron durante el tratamiento con Quetiapina no fueron necesariamente causados por la droga.

Frecuentes: 1/100 pacientes. Infrecuentes: 1/100 a 1/1000 pacientes. Raros < 1/1000 pacientes.

_Sistema Nervioso: *Frecuentes:* hipertensión, disartria; *Infrecuentes:* sueños anormales, discinesia, pensamiento anormal, discinesia tardía, vértigo, movimientos involuntarios, confusión, amnesia, psicosis, alucinaciones, hiperquinesia, libido incrementada * , retención urinaria, incoordinación, reacción paranoide, paso anormal, mioclonías, delirio, reacción maniaca, apatía, ataxia, despersonalización, estupor, bruxismo, reacción catatónica, hemiplejía; *Raros:* afasia, síndrome bucofosol, coreoatetosis, delirio, labilidad emocional, euforia, libido disminuida * , neuralgia, tartamudeo, hematoma subdural.

_Cuerpo como unidad: *Frecuentes:* síndrome gripal; *Infrecuentes:* dolor de cuello, dolor pélvico * , intento de suicidio, malestar, reacciones de fotosensibilidad, escalofríos, edema facial, moniliasis; *Raros:* agrandamiento abdomen.

_Aparato digestivo: *Frecuentes:* anorexia; *Infrecuentes:* salivación incrementada, apetito incrementado, γ gt elevada, gingivitis, disfagia, flatulencia, gastroenteritis, gastritis, hemorroides, estomatitis, sed, caries, incontinencia fecal, reflujo gastroesofágico, hemorragia de las encías, úlceras orales, hemorragia rectal, edema de lengua; *Raros:* glositis, hematemesis, obstrucción intestinal, melena, pancreatitis.

_Aparato cardiovascular: *Frecuentes:* palpitaciones; *Infrecuentes:* vasodilatación, intervalo QT prolongado, migraña, bradicardia, isquemia cerebral, pulso irregular, anomalía onda T, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, inversión de la onda T; *Raros:* angina pectoris, fibrilación atrial, bloqueo AV de


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

primer grado, insuficiencia cardiaca congestiva, ST elevado, tromboflebitis, aplanamiento de la onda T, anormalidad ST, prolongación del QRS.

Frecuencia desconocida: cardiomiopatía y miocarditis.

_Aparato respiratorio: *Frecuentes:* faringitis, rinitis, tos, disnea; *Infrecuentes:* neumonía, epistaxis, asma; *Raros:* hipo, hiperventilación.

_Sistema metabólico y nutricional: *Frecuentes:* edema periférico; *Infrecuentes:* pérdida de peso, fosfatasa alcalina elevada, hiperlipemia, intolerancia al alcohol, deshidratación, hiperglucemia, creatinina elevada, hipoglucemia; *Raros:* glucosuria, TGOa, edema de mano, hipokalemia, intoxicación por agua.

_Piel y apéndices: *Frecuentes:* sudoración; *Infrecuentes:* prurito, acné, eczema, dermatitis de contacto, rash máculo-papular, seborrea, úlceras de la piel; *Raros:* dermatitis exfoliativa, psoriasis, decoloración de la piel.

Frecuencia desconocida: vasculitis cutánea.

_Aparato Urogenital: *Infrecuentes:* dismenorrea * , vaginitis * , incontinencia urinaria, metrorragia * , impotencia * , disuria, moniliasis vaginal * , eyaculación anormal * , cistitis, frecuencia urinaria, amenorrea * , lactación * , leucorrea * , hemorragia vaginal * , vulvo-vaginitis * orquitis * ; *Raros:* ginecomastia * , nocturia, poliuria, falla renal aguda.

_Sentidos especiales: *Infrecuentes:* conjuntivitis, visión anormal, sequedad de ojos, tinnitus, perversión del gusto, blefaritis, dolor ocular; *Raros:* trastornos de acomodación, sordera, glaucoma.

_Sistema músculo esquelético: *Infrecuentes:* fractura patológica, miastenia, artralgia, artritis, calambre de piernas, dolor óseo.

_Sistema linfático y hemático: *Frecuentes:* leucopenia; *Infrecuentes:* leucocitosis, anemia, equimosis, eosinofilia, anemia hipocrómica; linfadenopatía, cianosis; *Raros:* hemólisis, trombocitopenia.

_Sistema endócrino: *Infrecuentes:* hipotiroidismo, diabetes mellitus; *Raros:* hipertiroidismo.

*según sexo

. Experiencia post marketing:

Los efectos adversos informados desde la introducción de la Quetiapina en el mercado los cuales fueron temporalmente relacionados a la administración de la droga incluyen: leucopenia/neutropenia. Si un paciente presenta un bajo conteo de células blancas se debe considerar la discontinuación de la terapia. Otros: agranulocitosis, anafilaxis, hiponatremia, rabdomiolisis, síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética y síndrome de Stevens Johnson.

Abuso y droga dependencia

La Quetiapina no es una sustancia controlada. No ha sido sistemáticamente estudiado el potencial de abuso, tolerancia o dependencia física de la Quetiapina en animales o humanos. Si bien no se ha observado en los estudios clínicos alguna tendencia de búsqueda de la droga, estas observaciones no han sido sistemáticas y no es posible predecir, en base a esta limitada experiencia, la magnitud en que esta droga, activa a nivel del SNC, puede ser mal utilizada una vez comercializada. Consecuentemente, los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de una historia de abuso de drogas y tales pacientes deben observados a los fines de detectar signos de mal uso o


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

abuso de la droga, por ej. desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis o comportamiento de búsqueda de la droga.

Sobredosificación:

En los estudios clínicos, la experiencia relativa a las sobredosis de quetiapina ha sido limitada. Se tomaron dosis estimadas superiores a 10 g, pero no se registraron decesos y los pacientes se recuperaron sin secuelas. En general, los signos y síntomas comunicados correspondieron a una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del medicamento, es decir, somnolencia, sedación, taquicardia e hipotensión. No existe un antídoto específico de la quetiapina. En casos de intoxicación severa, debe considerarse la posibilidad de que otros medicamentos estén implicados, por lo que se recomienda la aplicación de procedimientos médicos intensivos, tales como establecer y mantener vías respiratorias abiertas, garantizar una oxigenación y ventilación adecuadas y supervisar y apoyar el aparato cardiovascular. Debe continuarse una supervisión médica estrecha hasta que el paciente se recupere.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
 Hospital de Pediatría "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666 / 2247
 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Presentación:

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

Conservación:

Conservar entre 15°C y 30°C, al resguardo de la luz, en su envase original.



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente. Certificado Nº:

Dr. Lazar y Cía. S.A.Q. e I.
 Av. Vélez Sársfield 5855 B1606ARI Carapachay
 Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha revisión del prospecto:.....

 DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	 ELENA RUT ZIFFER APODERADA
---	--



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-118549013 PROSP Comp Rec

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.09 08:51:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.09 08:51:14 -03:00